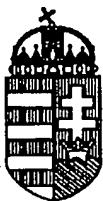




6

(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 022 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 01088

(22) A bejelentés napja: 1993. 04. 14.

(30) Elsőbbségi adatok:

01247/92 1992. 04. 15. CH

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/663

A 61 K 47/32

A 61 P 19/08

A 61 P 19/10

(40) A közzététel napja: 1993. 10. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 04. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Green, Jonathan, Arlesheim (CH)

dr. Khanna, Satish Chandra, Bottmingen (CH)

(73) Szabadalmaz:

Novartis AG, Bázél (CH)

(74) Képviselő:

Kováts Zerna, S. B. G. & K. Budapesti

Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

**Eljárás ioncserélőt is tartalmazó metán-difoszfonsav-származék
hatóanyagú gyógyászati készítmények előállítására**

KIVONAT

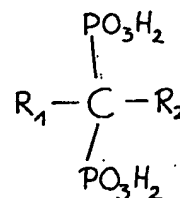
A találmány tárgyát ioncserélő mellett metán-difoszfonsav-származékok, kiváltképpen dinátrium-pamidronát hatóanyagot tartalmazó orális kiszorítási forma előállítása képezi. A kiszorítási forma a következőket tartalmazza:

a) (I) általános képletű vegyület, ahol R₁ és R₂ közül az egyik hidroxilcsoportot, a másik pedig amino-etil-, vagy N-mono- vagy N,N-di(C₁₋₃-alkil)-amino-etil-csoportot jelent, vagy sóit,

b) aminofoszfónát-cserélő csoporttal rendelkező sztirol-divinil-benzol-kopolimer-alapú kationos ioncserélő gyanta, és adott esetben

c) további, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagok.

Az összetevő anyagok tablettává, drázsévé, kapszulává stb. dolgozhatók fel.



(I)

BEST AVAILABLE COPY

B 220 612 NH

A találmány tárgya eljárás

a) az (I) általános képletű metán-difoszonsav-származékot – ahol R_1 és R_2 közül az egyik hidroxilcsoportot, a másik pedig amino-etil- vagy N-mono- vagy N,N-di- C_{1-3} -alkil-amino-etil-csoportot jelent – vagy ennek sóit;

b) aminoszfónát-cserélő csoportot tartalmazó sztirol-divinil-benzol-kopolimer-alapú, kationos, makropórusos ioncserélő gyantát- és adott esetben

c) további gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyagokat tartalmazó

gyógyszerkészítmények előállítására.

Számos, különböző szerkezetű metán-difoszonsav-származék ismert. Így például a 3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsav és sói, eljárás e sók előállítására, valamint műszaki felhasználásuk kalciumkompleképző mosószer-alkotórészként leírásra kerültek a 2 130 794 számú német közzétételi iratban. Nevezett savnak és sóinak gyógyszerhatóanyagként való alkalmazása a 2 405 254 számú német nyilvánossághoz közölt iratban került leírásra. A dinátriumsót – a továbbiakban dinátrium-pamidronát (angol szabad név disodium pamidronate) – mint hiperkalcémia elleni szert már klinikailag vizsgálták. Számos publikáció alátámasztja a metán-difoszonsav-származékok jó hatékonyságát olyan, különösen komolyan veendő állapotok esetén, mint osteoporosis, osteolysis a csontvelő-lománnyá áttételei következtében és Paget-kór.

A 3 962 432 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás mono- vagy di(1–3 szénatomos)-amino-propil-difoszonsav-származékokat ismertet, ahol kalcium-anyagcserezavarok kezelésére és kozmetikai célokra hagyományos kiserelési formákban alkalmazhatók a vegyületeket.

Egy hiperkalcémia ellen hatékony vegyületnek ezenkívül alkalmasnak kell lennie hosszú időtartamú terápiára, ami több hónapig vagy évig tarthat. Az ilyen hosszú alkalmazási időre olyan gyógyszerformák szükségesek, melyek a páciens által történő bevételt a klinikai területen kívül, idegen segítség nélkül lehetővé teszik. Ezeknek a követelményeknek orális kiserelési formák, mint tabletták, drázsék vagy kapszulák felelhetnek meg.

A dinátrium-pamidronát hatóanyagról patkányokon végzett in vivo leletekből tudjuk, hogy orális beadás után felszívódása kicsi, körülbelül 0,2%, lásd P. H. Reitsma et al., Calcified Tissue Int. (1983) 35:357–361. Így orális kiserelési formák esetén e hatóanyag nagy adagjai lennének szükségesek. Ennek azonban hátrányai vannak, mivel a British Medical J., Volume 295, 1301–1305 (1987), lásd 1304. oldal, klinikai kísérletek során dinátrium-pamidronát-tartalmú kapszulák vagy tabletták beadása után a pácienseknél gyomortáji panaszt említ. Egyéb metán-difoszonsav-származékok esetén hasonló probléma áll fenn. Ezért nagy igény mutatkozik a hatóanyag alacsony dózisú és a gyomor számára jobban elviselhető kiserelési formái iránt.

A publikált 421 921 számú európai szabadalmi bejelentésben olyan dinátrium-pamidronát hatóanyagot tar-

talmazó, kettős rétegű granulátumok, különösen pelletek kerülnek leírásra, melyek hidrofíli, elasztikus belső réteggel és gyomorsavval szemben ellenálló, bélnedvben oldódó külső réteggel vannak bevonva. Ezek a granulátumok, illetve pelletek, melyek kapszulába töltve

orálisan beadhatók, a gyomor számára jobb elviselhetőségükkel tűnnek ki. A szabaddá válás késleltetve a nyombélben, a gyomorszakasz után történik azáltal, hogy a bélnedv hatására a gyomorsavnak ellenálló külső réteg lassan feloldódik úgy, hogy a hatóanyag felszívódása a gyomor-bél csatornának csak ezen a területén történik.

E kiserelési forma késleltetett hatása miatt a nyombél nyálkahártyája károsodásának kockázata ellenére azonban a hatóanyagot még mindig nagy dózisban kell beadni (több mint körülbelül 150 mg hatóanyag dózisegységenként). A gyomor-bél csatornában való áthaladás teljes időtartamát tekintve ugyanis a késleltetett hatás a felszívódási folyamathoz rendelkezésre álló idő megrövidülését okozza. Ezt az időbeli megrövidülést a dózis növelése egyenlíti ki annak érdekében, hogy a felszívódási folyamatból fennmaradó, rendelkezésre álló idő alatt a plazmában a kalciumtűköt hatékony csökkentése elérhető legyen.

Jelen találmány alapját az a feladat képezi, hogy alacsonyabb dózisú kiserelési formát állítsunk elő, dózisegységenként előnyösen 150 mg-nál kevesebb, kiváltképpen 100 mg-nál kevesebb hatóanyaggal. Ilyen csökkentett adagolás esetén a teljes gyomor-bél csatornában a nyálkahártyák károsodásának és egyéb panaszok fellépésének, mint émelygés, kisebb a kockázata.

Ezt feladatot a jelen találmány megoldja, aminek tárgya olyan gyógyszerkészítmény előállítása, amely

a) (I) általános képletű metán-difoszonsav-származékot – ahol R_1 és R_2 közül az egyik hidroxilcsoportot, a másik amino-etil-, N-mono- vagy N,N-di- C_{1-3} -alkil-amino-etil-csoportot jelent – vagy ennek sóit;

b) aminoszfónát-cserélő csoporttal rendelkező, sztirol-divinil-benzol-kopolimer-alapú, kationos, makropórusos ioncserélő gyantát, és adott esetben

c) további gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyagokat tartalmaz.

Egy különösen előnyben részesített kiviteli formában a gyógyszerkészítmény dinátrium-pamidronátot tartalmaz dózisegységenként 50–100 mg, kiváltképpen 50–80 mg adagolásban Duolit® (a Rohm & Haas cég védjegye) C 467 kationos ioncserélő gyantával keverékben.

A gyógyszerkészítmény kiváltképpen tablettá, drázsé vagy kapszula formájában használható, és a plazma kalciumtűkének különösen markáns csökkentésével tűnik ki.

A találmány szerinti készítmények előnyös hatását J. Green et al., (Journal of Bone & Mineral Research, 1994. Vol. 9. p. 745–751) módszerével vizsgálva az alábbi 1. táblázat szerinti összehasonlító farmakológiai adatokkal bizonyítjuk.

1. táblázat

Hatóanyag	Dózis mg/kg p.o.	% -os hiperkalcémia	
		Hatóanyag ioncserélő gyanta nélkül (EP 421 921 szá- mú szabadalmi leírás szerinti készítmény)	Hatóanyag ioncserélő gyantával (1. példa szerinti készítmény)
Dinátrium- pamidronát	0,5	89	100
	5,0	100	62
	50	54	6

A táblázat adatait grafikusan ábrázolva, az 1. ábrán látható, hogy a találmány szerinti készítmény szignifikánsan jobb feszítődése következtében 5,0 mg/kg-os dózisonál csaknem felére csökkenti a %-os hiperkalcémiát, az ioncserélő gyanta nélkül adott hatóanyag hatásával összehasonlítva.

A találmány szerinti készítmények esetén az in vivo adatok alapján megállapított dózis körülbelül 8 mg/kg (o.).

Az előzőekben és a következőekben megadott fogalmak és definíciók jelentése a találmány leírásában kiváltképpen a következő.

A gyógyszerkészítmény fogalom (I) képletű metán-difoszonsav-származékok, az előzőekben definiált kationos ioncserélőgyanta-részecskék és adott esetben szokásos gyógyszerészeti segédanyagok keverékeit jelenti, melyek orális kiszerezési formában mint tabletták, kapszulák vagy drazsék kerülnek feldolgozásra.

Jelen találmány tárgyát képezi egy eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, amelyre jellemző, hogy a) legalább egy (I) képletű metán-difoszonsav-származékot – amely képletben a szubsztituensek jelentése az előzőekben megadott –, b) aminoszfónát-cserélő csoporttal rendelkező, sztirol-divinil-benzol-kopolimerizátum-alapú kationos ioncserélő gyanta részecskéit, és adott esetben c) további, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokat egymással összekeverünk, és a keveréket orális kiszerezési formává tovább feldolgozzuk.

Egy (I) általános képletű vegyületben amino-etil-, előnyösen 2-amino-1-etil-, vagy N-mono- vagy N,N-di-C₁₋₃-alkil-amino-etil-, előnyösen 2-(N-C₁₋₃-alkil-N-C₁₋₃-alkil-amino)-1-etil-csoport.

A metán-difoszonsav-származékok sói, kiváltképpen gyógyszerészetileg elfogadható, aminokkal képzett sók, mindenekelőtt azonban alkálifémsók, például nátrium- vagy káliumsók.

Különösen előnyben részesülnek a következő vegyületek:
3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsav és e vegyület sói.

A különösen előnyben részesített a) komponens, dinátrium-3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-difoszónát (dinátrium-pamidronát), a gyógyszerkészítményben elő-

nyösen a kristályhidrát, különösen a pentahidrát formájában van jelen, aminek előállítása és jellemző adatai a nyilvánosságra hozott 177 443 számú európai szabadalmi bejelentésben vannak leírva.

5 Előnyös orális adagolás körülbelül 20–150 mg, kiváltképpen körülbelül 50–100 mg, mindenekelőtt körülbelül 50–80 mg hatóanyag dóziségségként.

A b) komponens aminoszfónát-cserélő csoporttal rendelkező, sztirol-divinil-benzol-kopolimer-alapú, kationos, mikropórusos vagy előnyösen makropórusos ioncserélő gyanta részecskéiből áll. A mátrix vizes fázisban duzzadóképes, polimerizált sztirolból, divinil-benzolból, mint térhálósított szerből és funkcionális aminoszfónátcsoporthoz tartozókat áll, melyek cserélhető kationokkal, kiváltképpen nátriumionokkal vannak feltöltve. A Duolite® C 467 kereskedelmi áruban az aminoszfónát csoport a (–CH₂–NH–CH₂–PO₃H₂) foszfonsav, metil-amino-metil-csoportból áll a (–CH₂–NH–CH₂–PO₃HNa) illetve (–CH₂–NH–CH₂–PO₃Na₂) cserélhető kationos mono- vagy dinátriumsó formájában A Duolite® C 467 kereskedelmi áru jellemző adatai a következők:

Külső megjelentés	Bézs színű gyöngyök
Ionos alak	Na ⁺
25 Cserekapacitás	1 ekvivalens/liter (Na ⁺ alak) 1,4 ekvivalens/liter (H ⁺ alak)
Sűrűség	1,12 kg/l (Na ⁺ alak)
Szuszpenzió	740 g/l
Részecskénagyság	0,3–1 mm
30 Duzzadóképeség	35% (H ⁺ alak ⇒ Na ⁺ alak)

A jellemző adatokat a Rohm & Haas cégtől a Product Data Sheet DTS 0092 A-ból (publikálva 1991. júniusban) vettük.

A gyantarészecskék átlagos nagysága körülbelül 1–200 μm, kiváltképpen 10–100 μm. A térhálósítás körülbelül 2–8%, különösen 2–4%.

Egy specifikus kivitelezési formában az (I) képletű metán-difoszonsav-származék és az ioncserélő gyanta részecskéinek aránya körülbelül 1:1-től 1:100-ig terjed, különösen körülbelül 1:1-től 1:20-ig, kiváltképpen 1:1-től 1:10-ig.

A c) komponens olyan gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokból áll, melyek orális kiszerezési formák, például szilárd dózisformák, mint tabletták, drazsék, kapszulák vagy tasakok, de folyékony kiszerezési formák, mint szirupok, cseppek, szuszpenziók, emulziók stb. előállításához is felhasználhatók.

Tablettát az a) és b) komponenseknek a szokásos segédanyagokkal, mint laktóz, mannit, mikrokristályos cellulóz vagy talkum, való közvetlen sajtolásával vagy különösen granulátumok sajtolásával kapunk.

A granulátumok ugyancsak szilárd gyógyszerkészítmények, melyek az (I) képletű metán-difoszonsav-származékot és az előbbieken meghatározott ioncserélő gyantát és olyan segédanyagokat tartalmaznak, melyek a gyógyszeripari technológia tablettázóeljárásában szokványosak. A jelen találmány szerinti granulátumok maguk is orális beadási formaként felhasználhatók, amennyiben például kapszulákba vagy tasakokba betöltjük. De kiváltképpen további feldolgozásra kerülnek tablettává.

Granulátumok előállítására megfelelő segédanyagok, például folyásszabályozó tulajdonságokkal rendelkező por alakú töltőanyagok, például talkum, szilícium-dioxid, például Syloid® (Grace) típusú, szintetikus, amorf, vízmentes kovásv, például SYLOID 244 FP, mikrokristályos cellulóz, például Avicel® (FMC Corp.) típusú, például AVICEL PH 101, 102, 105, RC 581 vagy RC 591 típusok, Emcocoel® (Mendell Corp.) vagy Elcema® (Degussa) típusok, szénhidrátok, mint cukor, cukoralkoholok, keményítő vagy keményítőszármazékok, például laktóz, dextróz, szacharóz, glükóz, szorbit, mannit, xilitol, burgonya-, kukorica-, rizs- vagy búzakeményítő vagy amilopektin, trikálcium-foszfát, kalcium-hidrogén-foszfát vagy magnézium-triszilikát, kötőanyagok, mint zselatin, tragant, agar-agar, algin-sav, cellulózéter, például metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz vagy hidroxipropil-metil-cellulóz, polietilén-glikol, illetve etilén-oxid-homopolimerek, kiváltképpen körülbelül $2,0 \times 10^3$ – $1,0 \times 10^5$ polimerizációs fokúak és körülbelül $1,0 \times 10^5$ – $5,0 \times 10^6$ molekulásúlyúak, például Polyox® (Union Carbide) néven ismert segédanyagok, poli(vinil-pirrolidon), illetve povidon, kiváltképpen körülbelül 10 000–360 000 közepes molekulásúlyú, körülbelül 95–99% hidrolízisfokú és körülbelül 500–2500 polimerizációs fokú poli(vinil-alkohol), valamint agar-agar vagy zselatin, határ-felületaktív anyagok, például alkil-szulfát típusú, például nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodecil-szulfát, -n-tetradecil-szulfát, -n-hexadecil-szulfát vagy -n-oktadecil-szulfát, alkil-éter-szulfát típusú, például nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodecil-oxi-etil-szulfát, -n-tetradecil-oxi-etil-szulfát, -n-hexadecil-oxi-etil-szulfát vagy -n-oktadecil-oxi-etil-szulfát vagy alkán-szulfonát típusú, például nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodekánszulfonát, -n-tetradekánszulfonát, -n-hexadekánszulfonát vagy -n-oktadekánszulfonát típusú anionos tenzidek, zsírsav-poli-hidroxialkohol-észter típusú nemionos tenzidek, szorbitán-trisztearát vagy -oleát, sztearát vagy -palmitát, szorbitán-trisztearát vagy -trioleát, zsírsav-poli-hidroxialkohol-észterek polioxi-etilén adduktumai, mint polioxi-etilén-szorbitán-monolaurát, -oleát, -sztearát, -palmitát, -trisztearát vagy -trioleát, polietilén-glikol-zsírsav-észterek, mint polioxi-etil-sztearát, polietilén-glikol-400-sztearát, polietilén-glikol-2000-sztearát, kiváltképpen Pluronic® (BWC) vagy Syperonic® (ICI) típusú etilén-oxid-propilén-oxid tömbpolimerek.

Egy különleges kivitelezési formában a tabletták olyan segédanyagokat is tartalmazhatnak, melyek pezsgőtabletták előállításánál szokásosak, nevezetesen mindenkor legalább egy szén-dioxidot leadni képes és legalább egy, a szén-dioxid leadását indukáló segédanyagot.

Szén-dioxidot leadni képes segédanyag például a szénsav gyógyszerészetileg elfogadható, egy- vagy kétbázisú sója, például nátrium- vagy kálium-karbonát, kiváltképpen nátrium-hidrogén-karbonát.

A szén-dioxid leadását indukáló segédanyag például olyan gyógyszerészetileg elfogadható sav, ami szilárd halmazállapotú, és a hatóanyaggal, az ioncserélő gyantával és más segédanyagokkal gázfejlődés nélkül tabletták formázható. Megfelelő sav, például borkósav, almasav, fumársav, adipinsav, borostyánkóssav, aszkorbinsav vagy maleinsav. Előnyben részesül a citromsav.

Granulátumok előállítása az előzőekben definiált ioncserélő gyantával önmagában ismert módon történik a felépítő- és lebontógranulátumok előállításánál alkalmazott eljárások felhasználásával.

A felépítőgranulátumok készzésére szolgáló eljárások folyamatosan mennek végbe, például a granulátum-masszában a granulálóoldattal való egyidejű megpermetezésével és szárítással, például a granuláldobban, granulálóüstökben, granulálótányérokban, fluidágyon, porlasztós szárítással vagy porlasztós dermesztéssel vagy szakaszosan, például kevert rétegben, adagolós keverőgépben vagy porlasztós szárítódobban.

Előnyben részesülnek a lebontógranulátumok előállítására szolgáló olyan eljárások, melyek végbemehetnek nem folyamatosan, amennyiben a granulátum-massza a hozzáadott granulálóoldattal először nedves aggregátumot képez, amit ezután a kívánt szemcseméretű granulátummá aprítunk, amihez az ismert extrúziós és szferonizációs eljárásokat alkalmazzuk. Extrudáló- és legömbölyítőnek például többek között a Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva stb. cégek készülékei alkalmasak.

A granulátum-massza aprított, előnyösen őrlött, előnyösen 400 µm-nél kisebb (több mint 90%) közepes részecskeméretű, az előzőekben definiált ioncserélőből és az előzőekben megnevezett segédanyagokból, például por alakú töltőanyagokból, mint AVICEL típusú mikrokristályos cellulózból áll. Különösen megfelelő az AVICEL PH 102. A granulátum-masszát az alkalmazott eljárástól függően előkeverve vagy dinátrium-pamidronát, APD-Na₂ hozzákeverésével az ioncserélő gyantához és egy vagy több előkészített segédanyaghoz vagy a segédanyagoknak az előkészített hatóanyaghoz való hozzákeverésével kaphatjuk meg.

A granulátum tablettamagokká préselése szokásos tablettázógépeken, előnyösen excenterpreseken és körforgó preseken, kiváltképpen EKO-Korsch excenter tablettázógépeken körülbelül 10 kN és nagyobb üzemi nyomáson történhet.

Drazsét például a tablettamagoknak igény szerinti vastagságú film- vagy lakkréteggel való bevonásával, az ismert örvényréteges eljárás alkalmazásával drazsízorozóüstben vagy koacervátumképző eljárás szerint állíthatunk elő.

Például a bevonóanyagot a kívánt mennyiségi arányban vízben oldjuk vagy szuszpendáljuk. Adott esetben segédanyagokat, mint polietilén-glikol, adunk hozzá. Ezt az oldatot vagy diszperziót visszük fel a drazsére, illetve tablettamagokra más segédanyagokkal, például talkummal vagy szilícium-dioxiddal, például SYLOID 244 FP-vel, például ismert eljárások, mint permetezőburkolás alkalmazásával az örvényrétegben, például Aeromatic, Glatt, Wurster vagy Hüttlin (gömbmázoló gép) rendszerben, valamint üstben az Accela Cota vagy bemezőcső-eljárás néven ismert eljárásokkal.

A kapszulák előnyösen zselatinból, kiváltképpen keményszelatinból készült összezárási kapszulák, melyek előállítása adott esetben glicerinnel vagy szorbit hozzáadásával történik, és a gyomorsav hatására azonnal feloldódnak, és az a) és b) komponensek szabaddá teszik.

A kapszulák az a) és b) komponenst keverékben vagy granulátumok formájában tartalmazzák. Ehhez hozzákeverhetők további segéd- és töltőanyagok, mint laktoz, keményítő-, síkosítóanyag, mint keményítő vagy magnézium-sztearát. A lágy kapszulák tartalmazhatnak még folyadékokat, mint lecitin, zsírok, olajok, paraffinolaj vagy folyékony polietilénlikol. Az adagolástól függően megfelelőek a 0–4 méretű, előnyösen 0–2 méretű összezárható kapszulák. Alkalmas az Eli Lilly, Elanco, Capsugel vagy Scherer cég kereskedelmi árúja.

Egy különleges kivitelezési formában a kapszulák pelleteket tartalmazhatnak, amit az előzőekben leírt granulálási eljárással kaphatunk meg, amennyiben a még nedves granulátummasszát extrúziós vagy szferonizációs eljárásnak vetjük alá, és így szabályosan formázott, előnyösen szferoid granulátumokat, mint pelleteket kapunk. Előnyben részesül a körülbelül 0,5–1,25 mm-es közepes szemcseméret.

A tasakok, tartóedények, például polietilénből, kasírozott papírból vagy alumíniumból készült zacskók, melyek az a) és b) komponenst, például lecitint, tartalmazzák. Kinyitás után a keverék közvetlenül kivehető, és például vízzel elkeverve orálisan beadható. Nevezett kapszulák és tasakok az a) és b) komponenst granulátum vagy pellet formájában is tartalmazhatják.

Az előzőekben leírt szilárd kiserelési formák különböző alakúak, például kerek, ovális, téglalap vagy hengeres, és különböző méretűek lehetnek a bennük levő hatóanyag mennyiségétől függően. Ezenkívül lehetnek átlátszóak, színtelenek vagy festettek és adott esetben feliratozottak, hogy a termékek egyedi külsejük, illetve azonnal felismerhetők legyenek. Festékek alkalmazása úgy a termék külső megjelenésének emelését, mint megjelölését is szolgálhatja.

Folyékony beadási formák, például szirupok, melyek előállításához a szokásos keverési eljárást használjuk fel, Hager: Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, VII. kötet, A rész, 640–644. oldal, vagy Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 1985, 1500–1503. oldal szerint. Először előállítjuk az örölt hatóanyagot tartalmazó ioncserélő gyanta vizes szuszpenzióját, és ehhez a szuszpenzióhoz segédanyagokat adunk hozzá, mint a nevezett nedvesítőszer, viszkozitásnövelő anyagok (sűrítő-), tartósítószer, antioxidánsok, színezőanyagok, ízjavítók (aromaanyagok), cukor és édesítőszer. Adott esetben előállíthatunk megfelelő méretű ioncserélőgyanta-részecskéket, például 1 µm-nél nagyobbakat és 100 µm-nél kisebbeket.

Olyan orális kiserelési formák előállításához, mint cseppek, szuszpenziók, emulziók stb. a szokásos irodalomban, mint Hager: Handbuch der Pharmazeutischen Praxis vagy Remington's Pharmaceutical Sciences, megadott metodikát alkalmazzuk.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen alacsony adagolásuk miatt tűnnek ki, különösen jó gasztrointesztinális elviselhetőségükkel, kiváltképpen a dinátrium-pamidronát hatóanyag esetében. Az előzőekben megnevezett kiserelési formák olyan betegségek kezelésére alkalmasak, melyek a kalcium-anyagcsere zavarai összefüggésbe hozhatók, például gyulla-

dás folyamatok az ízületekben, degeneratív folyamatok az ízületi porcban, oszteoporosis, foggyökérhártyagyulladás (periodontitis), a mellékpajzsmirigy túlműködése (hyperparathyreoidismus) és kalciumlerakódások a véréredényekben vagy beültetett protézisekben. Előnyösen befolyásolják az olyan betegségeket, amelyeknél nehezen oldható kalciumsók rendellenes lerakódása állapítható meg, mint az ízületi gyulladás (arthritis) alakköréből, például Bechterew-kór, ideggyulladás (neuritis), nyálkatömlő-gyulladás (bursitis), foggyökérhártya-gyulladás (periodontitis) és ingyulladás (tendinitis), fibrodizplázia, osteoarthritis vagy arterioszklerózis, valamint olyanokat is, amelyeknél kemény testszövet rendellenes felbomlása áll előtérben, mint öröklött hipofoszfátázia, degeneratív folyamatok az ízületi porcban, különböző eredetű oszteoporosis, Paget-kór és osteodystrophia fibrosa, ezenkívül daganatok által kiváltott oszteolitikus folyamatok, valamint hiperkalcémia.

Következésképpen a szilárd gyógyszerformák alkalmazása emberi vagy állati test terápiás vagy profilaktikus kezelésében ugyancsak jelen találmány tárgyát képezi.

A következő példák a találmányt szemléltetik.

1. példa

25 Film-drazsé előállítás. A megadott mennyiség egy dózisformára vonatkozik.

Film-drazsémag	
APD-Na ₂ (hatóanyag)	75,0 mg
DUOLITE C 467 kationos	
ioncserélő gyanta	425,0 mg
AVICEL PH 102 mikrokristályos cellulóz	75,0 mg
CUTINA gyapotmagolaj hidrát	
15,0 mg	590,0 mg

35 Védőlakk	
METHOCEL cellulóz HPMC 603	10,0 mg
Talkum	9,5 mg
CREMOPHOR PH 40	0,5 mg
Védőlakkal bevont film-drazsé	610,0 mg

40 Előállítás: A kationos ioncserélő gyantát légsugármalomban 10 µm átlagos részecskeméretűre őröljük. 425 g ioncserélő gyantát 75 g hatóanyaggal és 75 g mikrokristályos cellulózzal 10 percen keresztül bolygókeverőben (Knedwood) keverünk, hozzáadunk 15 g gyapotmagolajat, 0,5 mm-es szitán keresztül aprítjuk, és ismét 5 percen keresztül keverjük. A keveréket EKO excenterprésben (présfej 11,5 mm) préseljük. Ezeket a magokat a megadott összetételű védőlakkal örvényrétegben (Strea 1) bevonjuk.

2. példa

Kapszulatöltet (folyékony) előállítás. A megadott mennyiség egy dóziségség formára vonatkozik.

APD-Na ₂ (hatóanyag)	75,0 mg
45 DUOLITE C 467 kationos	
ioncserélő gyanta	275,0 mg
Földimogyoró-olaj	120,0 mg
Méhviasz	30,0 mg
Kapszulatöltet	500,0 mg
60 0 méretű keményszelatin kapszula	

Előállítás: 275 g kationos ioncserélő gyantát az 1. példában megadottak szerint megőrölünk, és 75 g hatóanyaggal és 120 g földimogyoró-olajjal elkeverünk. Ezt a keveréket folyadéktöltő berendezésen (Höflinger & Karg) 0 méretű keményszselatin kapszulákba töltjük.

3. példa

Pelletek előállítása. A megadott mennyiség egy dózis formára vonatkozik.

Nyerspellet

APD- Na_2 (hatóanyag) 75,0 mg

DUOLITE C 467 kationos

ioncserélő gyanta 275,0 mg

AVICEL PH 102 mikrokristályos cellulóz 48,0 mg

398,0 mg

Védőlak

METHOCEL HPM 603 cellulóz-éter 5,0 mg

Talkum 4,75 mg

CREMOPHOR PH 40 0,25 mg

Védőlakkal bevont nyerspellet 408,0 mg

Előállítás: 275 g kationos ioncserélő gyantát az 1. példában megadottak szerint megőrölünk, és 75 g hatóanyaggal és 48 g mikrokristályos cellulózzal összekeverünk. A keveréket ionmentes vízzel megnedvesítjük, extrudáljuk és pelleteket készítünk. A pelleteteket a megadott összetételű védőlakkal örvényrétegben (Strea 1) bevonjuk.

4. referenciapélda

Kapszulátöltet (folyékony) előállítása. A megadott mennyiség egy dóziséység formára vonatkozik.

1-hidroxi-3-(N-metil-N-n-pentil-amino)-

protán-1,1-difoszfonsav 20,0 mg

DUOLITE C 467 kationos

ioncserélő gyanta 200,0 mg

SOFTISAN 50,0 mg

MIGLYOL 200,0 mg

Kapszulátöltet 470,0 mg

0 méretű keményszselatin kapszula

20,0 g hatóanyagot és 200 g DUOLITE-ot lésgúgármalomban megőrölünk, és a megadott segédanyagokkal elkeverjük. A pasztát 0 méretű keményszselatin kapszulába betöltjük.

5. referenciapélda

Kapszulátöltet (folyékony) előállítása. A megadott mennyiség egy dóziséység formára vonatkozik.

1-hidroxi-2-(3-piridil)-etán-1,1-

difoszfonsav 20,0 mg

DUOLITE C 467 kationos

ioncserélő gyanta 150,0 mg

Szójalecitin 10,0 mg

Szezámolaj 250,0 mg

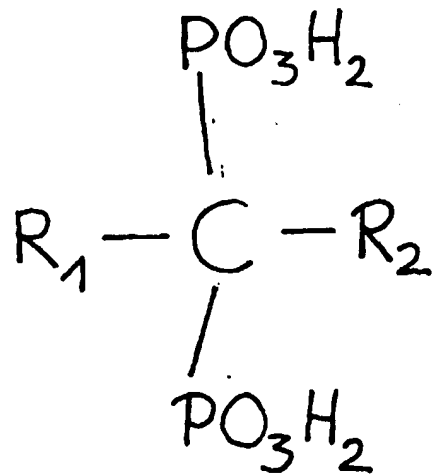
Kapszulátöltet 430,0 mg

0 méretű keményszselatin kapszula

10 g szójalecitint 250 g szezámolajban feloldunk. 150 g DUOLITE-ot ebben diszpergálunk, és homokmalomban nedvesen őrljük. Hozzáadjuk a számított hatóanyag-mennyiséget, és ezt a keveréket folyadéktöltésre alkalmas töltőgépen (Höflinger und Karg) 0 méretű keményszselatin kapszulákba töltjük.

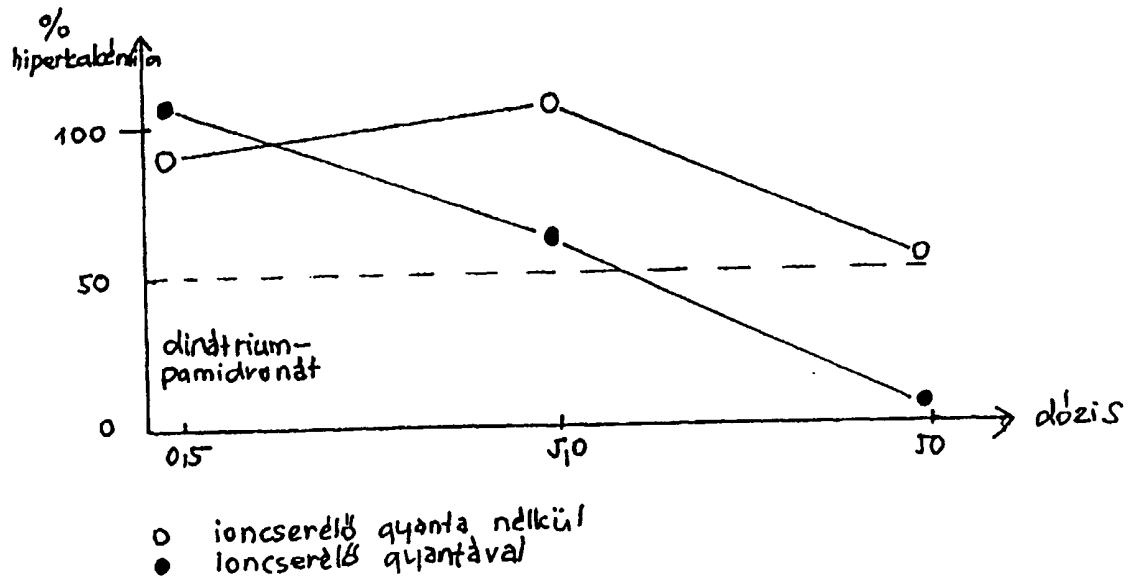
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű metán-difoszfonsav-származékot tartalmazó, javított felszívódású, orális gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy*
 - a) (I) általános képletű metán-difoszfonsav származékot – ahol R_1 és R_2 közül az egyik hidroxilcsoportot, a másik pedig amino-etil-, vagy N-mono- vagy N,N-di-
- 5 C_{1-3} -alkil-amino-etil-csoportot jelent – vagy ennek sóit;
- 10 b) aminofoszfónát-cserélő csoportot tartalmazó, sztirol-divinil-benzol-kopolimer-alapú, kationos, makropórusos ioncserélő gyantával és adott esetben
- 15 c) további gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal összekeverve, és a keveréket orális kiszerezési formává tovább feldolgozzuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a) komponensként olyan (I) általános képletű metán-difoszfonsav-származékot alkalmazunk, ahol R_1 és R_2 közül az egyik hidroxilcsoportot, a másik 2-amino-1-etil-csoportot jelent.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a) komponensként 3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat és e vegyület sóit alkalmazzuk.
- 25 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy* a) komponensként dinátrium-pamidronát kristályos pentahidrátját alkalmazzuk.
- 30 5. A 4. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy* a) komponensként dinátrium-pamidronát kristályos pentahidrátját alkalmazzuk dóziséységként 50–100 mg adagolásban.
- 35 6. Az 5. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy* a) komponensként dinátrium-pamidronát kristályos pentahidrátját alkalmazzuk dóziséységként 50–80 mg adagolásban.
- 40 7. Az 1–4. igénypontok egyike szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy* az (I) képletű vegyületet és az ioncserélőgyanta-részecskéket 1:1-től 1:100-ig terjedő keverési arányban alkalmazzuk.
- 45 8. A 7. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy* az (I) képletű vegyületet és az ioncserélőgyanta-részecskéket 1:1-től 1:20-ig terjedő keverési arányban alkalmazzuk.
- 50 9. A 8. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy* az (I) képletű vegyületet és az ioncserélőgyanta-részecskéket 1:1-től 1:10-ig terjedő keverési arányban alkalmazzuk.
- 55 10. Az 1–9. igénypontok egyike szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy* olyan sztirol-divinil-benzol-kopolimer-alapú ioncserélőgyanta-részecskéket alkalmazunk, amelyek a cserélhető foszfonsav-metil-amino-metil-csoportot só formájában tartalmazzák.
- 60



(1)

1. ábra



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)